

*Małgorzata Krawczyk-Kuliś, Sławomira Kyrz-Krzemień

Aktualne wskazania i zasady leczenia z użyciem autoprzeszczepienia komórek krwiotwórczych

Current indications and principles for autologous haematopoietic cell transplantation

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Sławomira Kyrz-Krzemień

Streszczenie

Autoprzeszczepienie komórek krwiotwórczych (AHSCT) poprzedzone wysokodawkowaną chemioterapią jest metodą standardowo stosowaną w leczeniu wielu chorób nowotworowych układu krwiotwórczego. Stosowane jest również jako leczenie z wyboru w leczeniu niektórych nowotworów litych oraz w schorzeniach autoimmunologicznych. Dotychczas liczba wykonywanych procedur AHSCT przekracza liczbę wykonywanych alloprzeszczepień. Wg danych Europejskiego Towarzystwa Przeszczepiania Szpiku (EBMT) w 2009 r. w Europie wykonano 18 922 zabiegi AHSCT. W Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w 2009 r. wykonano 103 przeszczepienia autologiczne, najwięcej w Polsce. W przeszczepieniach autologicznych komórek krwiotwórczych z reguły używa się komórek z krwi obwodowej, po ich mobilizacji granulocytowym czynnikiem wzrostu (G-CSF). W przypadkach nowotworów układu krwiotwórczego początkiem procesu mobilizacji jest zastosowanie chemioterapii w okresie przed zastosowaniem G-CSF. Dla bezpiecznego przeprowadzenia AHSCT optymalnym jest zgromadzenie liczby komórek CD34+ $>2,0 \times 10^6/\text{kg}$ wagi. Szpik jako źródło komórek w AHSCT wykorzystywany jest wyjątkowo. Procedura przeszczepienia autologicznego komórek krwiotwórczych rozpoczyna się od wysokodawkowej chemioterapii (leczenia kondycjonującego) przed przeszczepem. Protokoły kondycjonowania stosowane podczas AHSCT są podobne do stosowanych w przeszczepieniach allogenicznym. Zaletą AHSCT jest niska śmiertelność związana z procedurą (TRM $<5\%$, w naszym ośrodku $<2,5\%$), stosunkowo krótki czas hospitalizacji i brak konieczności stosowania immunosupresji po przeszczepie. Brak immunologicznego działania przeszczepionych komórek powoduje, że nawroty choroby nowotworowej mogą sięgać nawet do 78%. W przypadkach szpiczaka plazmocytozy, który wśród wykonanych zabiegów autoprzeszczepień stanowi największy odsetek, udowodniono istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią. Podobne obserwacje dotyczą również innych chorób, a AHSCT można wielokrotnie powtarzać. Może ona również wyprzedzać zabieg alloprzeszczepienia spełniając rolę terapii redukującej masę nowotworową. W opracowaniu przedstawiono szczegóły dotyczące kwalifikacji do wykonania zabiegu, proces przeszczepienia oraz wyniki uzyskiwane przy zastosowaniu tej metody w najczęstszych wskazaniach.

Słowa kluczowe: przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych, autoprzeszczepienia szpiku, wysokodawkowa chemioterapia

Summary

High dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell transplantation may result in clinical improvement in many patients with haematological neoplasms, solid tumours and autoimmune diseases. According to EBMT registry 18 922 autologous transplantations were performed in 2009 year in European countries. In our clinical department 103 procedures were performed in 2009. Peripheral blood haematopoietic cells obtained after mobilization using G-CSF are used in autologous transplantation. Stem cell collection is proceeded by chemotherapy. The optimal number of CD34-positive cells needed for safety transplantation is $> 2.0 \times 10^6/\text{kg}$. Bone marrow as a source of cells for AHSCT is used only exceptionally. The first step of autologous haematopoietic stem cell transplantation is conditioning which principles are similar to that seen in allogeneic transplantation. The advantage of AHSCT is low transplant related mortality (below 5% according the EBM Registry, $< 2.5\%$ in our department), short time of hospitalization and fact that immunosuppression is not required after AHSCT. The lack of immune mediated effects is associated with high relapse rate up to 78%. The most frequent indication for AHSCT is multiple myeloma and these patients have longer progression free survival if compared to conventional chemotherapy. The similar results were demonstrated for other indications. AHSCT may precede allotransplantation and through this reduce tumor mass burden. In this paper we presented details of transplantation procedures and results of AHSCT.

Key words: high dose chemotherapy, autologous bone marrow transplantation, autologous haematopoietic cell transplantation

Wysokodawkowa chemioterapia wspomagana przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (AHSCT) jest uznaną metodą stosowaną w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego (1). Stosowana jest również w niektórych przypadkach chorób autoimmunologicznych, a także w leczeniu nowotworów łitych. Przeszczenia autologiczne odbywają się w ośrodkach hematologicznych, które muszą spełniać odpowiednie warunki i posiadać odpowiednie akredytacje. W Polsce akredytacje takie wydaje Ministerstwo Zdrowia. W Europie 624 ośrodki przeszczepienia szpiku zgłaszają wszystkie wykonane procedury do EBMT. Wskazania do leczenia z użyciem tej procedury są określane w podobny sposób jak wskazania do przeszczepień allogenicznych. Definicje kryteriów wskazań obejmują kryteria określone jako: standardowe postępowanie, kliniczna opcja, wskazanie o charakterze rozwojowym i kategoria nazwana – na ogół niezalecane (2). Przeszczenia autologicznych komórek krwiotwórczych wykonywane są standardowo od lat 70. ubiegłego wieku. Ogólna liczba wykonywanych co roku zabiegów AHSCT przekracza liczbę przeszczepień allogenicznych. Ostatnie dane EBMT z 2009 r. wskazują, że na 31 322 zabiegi transplantacji w 18 922 przypadkach były to przeszczepienia komórek krwiotwórczych autologicznych.

Najczęściej wykonywano AHSCT w następujących wskazaniach: szpiczak plazmocytowy – 6918 zabiegów, chłoniaki złośliwe non Hodgkin 5245, chłoniak Hodgkina 1901, ostra białaczka szpikowa w pierwszej remisji 478, nerwiaki zarodkowe 394, mieszany nowotwór zarodkowy 300, guz Ewinga 242. Pozostałe wskazania, w których wykonano AHSCT obejmują: ostrą białaczkę limfoblastyczną, białaczki ostre w fazach kolejnych remisjach (> CR 1), przewlekłą białaczkę limfocytową, gammadatie monoklonalne inne niż szpiczak, choroby autoimmunologiczne i inne wymienione nowotwory łite (tab. 1). AHSCT można wykonywać u chorego wielokrotnie. W 2009 r. wykonano w Europie 995 retransplantacji autologicznych. Zabiegi AHSCT mogą wyprzedzać przeprowadzenie allogenicznych przeszczepień (3). Takich zabiegów allo po auto w 2009 r. wykonano 564 (przytoczone dane pochodzą z rejestru EBMT 2009 r.).

Podczas AHSCT dawca szpiku jest jednocześnie biorcą własnych komórek krwiotwórczych. Procedura ta wymaga pisemnej odrębnej zgody pacjenta i podlega procedowaniu zgodnemu z Ustawą Transplantacyjną (4). Autoprzeszczenia komórek krwiotwórczych mogą być wykonywane w każdym wieku, do nawet powyżej 75. roku życia (5). W starszych grupach wiekowych przy kwalifikacjach do AHSCT pod uwagę bierze się wiek biologiczny i obecność schorzeń towarzyszących.

W Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku w Katowicach w ostatnich kilku latach wykonuje się ok. 100 przeszczepień autologicznych rocznie. Struktura wskazań podobna jest jak w rejestrach światowych, największą liczbę stanowią przeszczepie-

Tabela 1. Wskazania do autoprzeszczenia komórek krwiotwórczych.

Choroby nowotworowe układu krwiotwórczego	szpiczak plazmocytowy chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze ostre i przewlekłe białaczki zespoły mielodysplastyczne,
Choroby o podłożu autoimmunologicznym	immunologiczna plamica małopłytkowa, idiopatyczna niedokrwistość autoimmunohemolityczna, aplazja czerwonych krwinek, aplazja białych krwinek, zespół Evansa, zakrzepowa plamica małopłytkowa – neurologiczne: stwardnienie rozsiane, miastenia, zespół Guillain-Barré i inne – reumatologiczne: twardzina układowa, toczeń układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, młodzieńcze zapalenie stawów, zespół Sjögrena, systemowe zapalenie naczyń, zapalenie skórno-mięśniowe, mieszana choroba tkanki łącznej, krioglobulinemia, zespół Behceta, ziarniakowatość Wegenera, i inne – choroby zapalne jelit: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna
Choroby nowotworowe	– nerwiak zarodkowy, mięsak Ewinga, glejaki, nowotwory tkanek miękkich, guzy germinalne, nowotwory narządowe (rak piersi, rak nerki, rak płuc, rak jajnika, rak okrężnicy, czerniak złośliwy i inne)

nia wykonywane w szpiczaku plazmocytowym oraz w chłoniakach nieziarniczych i chłoniaku Hodgkina. Zastosowanie leczenia z użyciem AHSCT powinno być rozważane u chorych już w początkowej fazie planowania leczenia, gdyż należy wybrać optymalny moment wykonania zabiegu i odpowiednią fazę choroby. Autoprzeszczenia komórek krwiotwórczych mogą być wykonywane jako jednorazowa procedura lub w postaci tzw. przeszczepienia tandemowego. Za przeszczepienie tandemowe uznaje się wykonanie drugiej procedury w okresie 3-6 miesięcy po pierwszym zabiegu. W przypadku planowania tandemowego przeszczepienia komórki krwiotwórcze można zgromadzić przy pierwszej mobilizacji i przechowywać je w banku tkanek w temperaturze ciekłego azotu, ok. -200°C.

Najlepsze wyniki po AHSCT uzyskuje się przy wykonywaniu zabiegu w fazie remisji, przy braku aktywności choroby nowotworowej.

Źródłem komórek krwiotwórczych są albo komórki z krwi obwodowej, albo szpik pobierany w warunkach sali operacyjnej. Komórki krwiotwórcze uzyskiwane z krwi obwodowej izolowane są dzięki separatorom komórkowym. W procedurze pozyskiwania komórek do przeszczepu stosuje się stymulację G-CSF (dawki standardowo 10 ug/kg) lub chemioterapię i następnie stymulację G-CSF.

Procedura kolekcjonowania (separowania) komórek z krwi obwodowej obejmuje kolejne etapy, takie jak:

1. Zastosowanie chemioterapii, która w przypadkach nowotworów jest jednocześnie leczącą.

Najczęściej stosowane są wysokie dawki cyklofosfamidu ($1,4-4 \text{ g/m}^2$) czasem w skojarzeniu z Etopozydem; Ifosfamid + Etopozyd + Adriblastyna (IVE) (6), wysokie dawki arabinozydu-cytozyny lub chemioterapie tzw. drugiej linii stosowane zazwyczaj w przypadkach chłoniaków (7).

2. Stosowanie czynnika wzrostu granulocytów – G-CSF, najczęściej w dawce $10 \mu\text{g/kg}$ wagi pacjenta. Czas rozpoczęcia stosowania G-CSF nie jest jednoznacznie określony, z reguły pierwszą dawkę podaje się najwcześniej w +1 dobie po zakończeniu chemioterapii, zazwyczaj jest to +5 lub +7 doba. Podawanie G-CSF kontynuuje się do zakończenia kolekcjonowania komórek.

Zaletą pobierania komórek z krwi obwodowej jest brak konieczności znieczulenia przy gromadzeniu komórek CD34+, możliwość szybkiej oceny liczby komórek CD34+ i możliwość dobrania kolejnej porcji tak, by w przeszczepie można dysponować optymalną ich liczbą. Jako wystarczającą do prawidłowej regeneracji układu krwiotwórczego uznaje się przetoczenie CD34+ $> 2 \times 10^6/\text{kg}$ wagi biorcy. Wadami tego sposobu pozyskiwania komórek są występujące, zwykle o niewielkim nasileniu, objawy uboczne towarzyszące stosowaniu G-CSF (ból kostny, stany podgorączkowe) i konieczność utrzymywania dostępu do dużego naczynia – centralnej linii infuzyjnej. Użycie do autotransplantacji „pełnego szpiku” jest coraz rzadziej stosowane. Taka możliwość uzyskania komórek podczas jednorazowego zabiegu pobrania materiału na sali operacyjnej z reguły wykorzystywana była u chorych, u których były trudności z gromadzeniem komórek z krwi obwodowej. Wadami tego sposobu gromadzenia komórek do przeszczepu były konieczność znieczulenia ogólnego oraz brak możliwości oceny liczby zgromadzonych komórek CD 34+ na bieżąco, w trakcie trwania i przed zakończeniem zabiegu. Ostatnio w leczeniu mobilizującym dysponujemy możliwością zastosowania Plerixaforu, który poprzez mechanizm blokowania chemokiny SDF-1 alfa do jej receptora komórkowego CXCR4 uwalnia komórki CD34+ do krwi obwodowej (8).

Do procedury AHSCT przystępuje się po kolejnej weryfikacji wskazań i zagrożeń występujących w terminie rozpoczynania procedury. Przebiega ona w kilku kolejno po sobie następujących fazach, które zostaną pokrótce przedstawione poniżej.

1. Przyjęcie do oddziału przeszczepowego i okres przed rozpoczęciem wysokodawkowej chemioterapii. Pacjent po podpisaniu świadomej zgody poddawany jest m.in. kontrolnym badaniom klinicznym, biochemicznym i bakteriologicznym, ma zakładany cewnik do dużego naczynia żylnego (jest możliwość korzystania również z portu naczyniowego bez potrzeby dodatkowego dostępu centralnej linii infuzyjnej) i w przypadku braku przeciwwskazań rozpoczynane jest podawanie wysokodawkowej chemioterapii.

Tabela 2. Przykładowe schematy leczenia kondycjonującego.

Nazwa schematu	Stosowane leki i dawki sumaryczne
BU/Cy	Busulfan $14-16 \text{ mg/kg}$, Cyklofosfamid 200 mg/kg
BEAM	BCNU 300 mg/m^2 Etopozyd $400-800 \text{ mg/m}^2$, Ara-C $800-1600 \text{ mg/m}^2$, Melfalan 140 mg/m^2
CBV	Cyklofosfamid $4,8-7,2 \text{ g/m}^2$, BCNU $300-600 \text{ mg/m}^2$, Etopozyd $750-2400 \text{ mg/m}^2$,
LACE	CCNU 200 mg/m^2 , Etopozyd 1000 mg/m^2 , Ara-C 4000 mg/m^2 , Cyklofosfamid $5,4 \text{ g/m}^2$
ICE	Ifosfamid 16 g/m^2 , Carboplatin $1,8 \text{ g/m}^2$, Etopozyd $1,5 \text{ g/m}^2$

2. Wysokodawkowa chemioterapia, nazywana również leczeniem kondycjonującym z reguły dobierana jest wg schorzenia podstawowego. Protokoły leczenia kondycjonującego są podobne do stosowanych w przeszczepieniach allogenicznym. W tabeli 2 zestawiono przykłady najczęściej stosowanych leczy kondycjonujących zgodnie z propozycjami EBMT. W nowo opracowanych schematach kondycjonowania wykorzystuje się również nowe leki np. bendamustynę (9).

3. Przeszczep komórek krwiotwórczych polega na „przetoczeniu” do centralnej linii infuzyjnej uprzednio zgromadzonego materiału komórkowego.

4. Wczesny okres poprzyszczepowy charakteryzuje się występowaniem trójukładowej cytopenii: agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. W tym czasie występuje szczególne zagrożenie infekcjami i skazą krwotoczną. Z reguły chorzy wymagają przetaczania preparatów krwiopochodnych, koncentratów płytek krwi i erytrocytów. Stosowane są antybiotyki, leki przeciwgrybicze i przeciwwirusowe.

5. Faza aplazji szpiku jest krótka, średnio po 14-21 dniach od przeszczepu w krwi obwodowej pojawiają się pierwsze oznaki regeneracji, kolejno – granulocytów, płytek i układu czerwokrwinkowego. Regeneracja układu białokrwinkowego może być wspomagana stosowaniem G-CSF.

6. Śmiertelność związana z procedurą określaną jest na poniżej 5%, w naszym ośrodku $< 2,5\%$.

7. Po zakończonej procedurze pacjent wypisywany jest do ambulatoryjnej opieki, która może być prowadzona w Poradni Transplantacji Szpiku lub może być kontynuowana przez lekarza leczącego chorego przed przeszczepieniem. Powikłania po autoprzeszczepieniach występują znacznie rzadziej niż po alloprzeszczepieniach, jednak istotnym zagrożeniem jest większe ryzyko wystąpienia wznowy choroby zasadniczej. Uważa się, że w odle-

głych obserwacjach nawrót choroby może nastąpić nawet u 78% chorych poddanych AHSCT. Wówczas możliwe jest kolejne leczenie chemioterapią i rozważenie wskazań do ponownej procedury autoprzeszczepienia lub skierowanie chorego do alloprzeszczepienia.

Po autoprzeszczepieniach podobnie jak po chemioterapii mogą występować powikłania późne, które **m.in. mogą powodować** bezpłodność, co jest obecnie przedmiotem opracowań EBMT (10).

Autoprzeszczepienia komórek krwiotwórczych w szpiczaku plazmocytowym

Autologiczne przeszczepy komórek krwiotwórczych w szpiczaku plazmocytowym wykonywane były w różnej fazie choroby. Wykazano skuteczność AHSCT w leczeniu przypadków opornych na stosowaną chemioterapię, uzyskując CR od 8 do 40%, medianę EFS od 1,7 do 3,5 roku (7 lat u pacjentów, którzy uzyskali CR) medianę OS od 4 do 6 lat (7 lat u pacjentów, którzy uzyskali CR) (11). Opublikowano również procedury gromadzenia komórek po 2 lub 3 cyklach VAD i bez względu na odpowiedź wykonywano PBSCT. Aktualnie kwalifikacja do przeprowadzenia AHSCT zalecana jest u pacjentów w początkowej fazie leczenia (tzw. postępowanie *up-front*), u których po leczeniu indukującym należy zgromadzić komórki krwiotwórcze a AHSCT należy wykonać dopiero po uzyskaniu remisji (CR lub VGPR) (12). W dobie dostępu do nowoczesnych leków: bortezomidu, thalidomidu i lenalidomidu podtrzymuje się nadal opinię, że wysokodawkowana chemioterapia wspierana autoprzeszczepem komórek krwiotwórczych jest tzw. złotym standardem w leczeniu noworozpoznanych przypadków (13). Zabieg ten ze względu na małe ryzyko powikłań (dla zabiegów wykonywanych od 2000 r. śmiertelność związana z procedurą (TRM) oceniana jest na poniżej 2%) można przeprowadzać u chorych do 65. a nawet powyżej 70. roku życia, przy czym w wyższym przedziale wiekowym szczególnie podkreśla się znaczenie tzw. wieku biologicznego i konieczność oceny schorzeń współistniejących. Przed wykonaniem zabiegu należy dążyć do uzyskania CR lub VGPR, gdyż uzyskanie tego stadium ma istotny wpływ na odległe wyniki przeszczepień. W tym aspekcie stosowanie terapii opartych o stosowanie nowych leków (Bortezomidu, Thalidomidu i Lenalidomidu), dających znacznie wyższy odsetek uzyskiwanych dobrych odpowiedzi (CR+VGPR), w ocenie odległej tak prowadzonego leczenia daje znacznie dłuższe przeżycie wolne od progresji (14). W leczeniu kondycjonującym przed autoprzeszczepem standardowym lekiem jest melphalan (Mel) w dawce 200 mg/m². W wieloośrodkowym badaniu prospektywnym kondycjonowanie Mel 200 okazało się bardziej skuteczne niż Mel 100; przy TRM: 3,1% dla MEL200 i 2,9% dla MEL100, mediana PFS (31,4 vs 26,2 miesiące, P = .01), mediana czasu do progresji (34,4 vs 27,0 miesiące, P = .014) – dłuższe dla MEL200 (15), a znacznie mniej toksyczny niż leczenie oparte o zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI). Przeszczepy auto-

logiczne mogą być wykonywane bezpiecznie również u chorych z niewydolnością nerek (16).

Autoprzeszczepienia komórek krwiotwórczych w chłoniakach złośliwych

Zarówno w przypadkach chłoniaka Hodgkina, jak i w chłoniakach nieziarnicznych AHSCT wykonywane są jako leczenie konsolidujące drugą lub pierwszą remisję (17, 18, 19). Przeszczepienia wykonywane w aktywnej fazie choroby lub nawet ze stwierdzoną tzw. resztkową chorobą nowotworową cechują się znacznie mniejszą skutecznością w porównaniu do wykonanych w \geq CR2 i wykonywane są jako opcja terapeutyczna z wyboru (20, 21).

Autoprzeszczepienia komórek krwiotwórczych w ostrych białaczkach

Poprawa efektywności poszukiwania dawcy niespokrewnionego oraz wdrożenie procedur niemieloablacyjnego kondycjonowania (RIC) przed alloprzeszczepami wpłynęły na podwyższenie górnej granicy wieku dla chorych kwalifikowanych do procedur przeszczepowych z użyciem allogenicznych komórek krwiotwórczych i w ostatnim okresie liczba wykonywanych AHSCT zmniejszyła się. Optymalnym okresem gromadzenia komórek krwiotwórczych do autoprzeszczepu jest faza całkowitej remisji MRD(-). W AHSCT przeszczepienia wykonywane są po mieloablacyjnym kondycjonowaniu, a ich wadą jest wysoki odsetek nawrotów (1, 22). Toksyczności związane z procedurą AHSCT w tych schorzeniach są podobne do innych grup chorych, a efekty odległe wskazują na możliwość wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu (22, 23).

PRZESZCZEPIENIA KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH W CHOROBAH AUTOIMMUNOLOGICZNYCH

Wyniki leczenia ciężkich postaci chorób o mechanizmie autoimmunologicznym (ADs) pomimo dostępu do nowoczesnych terapii są nadal niezadowalające. Potencjalną rolę leczniczą autologicznej transplantacji szpiku wykazano w badaniach doświadczalnych u szczurów z indukowanym zapaleniem stawów. Przed przeszło 15 laty opracowano i opublikowano konsensus European League Against Rheumatism (EULAR) i EBMT określający wskazania do leczenia z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (24). Mechanizmy działania AHSCT polegające na eradykacji autoagresywnych limfocytów i zmniejszaniu produkcji przeciwciał, określane są jako „zresetowanie systemu immunologicznego”, co pozwala na powrót funkcji immunologicznych z okresu przed zachorowaniem.

Najczęściej AHSCT wykonywane są w przypadkach twardziny układowej, opublikowano również dobre wyniki leczenia z użyciem AHSCT w chorobie Crohna (25). Do przeszczepu używane były głównie (93%) komórki krwiotwórcze z krwi obwodowej po mobilizacji tylko G-CSF lub G-CSF po zastosowaniu cyklofosfamidu w dawkach 1,5-4,0 g/m² i G-CSF. W leczeniu z użyciem AHSCT stosowane były wyselekcjonowane komórki CD34+ (92% procedur) lub stosowano prze-

ciwciała monoklonalne anty CD52 (CAMPATH 1), anty CD3, anty CD19 lub anty CD20. W leczeniu kondycjonującym przed przeszczepem używano głównie chemioterapii (93%) – cyklofosfamid w dawce sumarycznej 150 lub 200 mg/kg lub polichemioterapii BEAM (tab. 2) albo czasami TBI (7%). U 55% chorych przed AHSCT zastosowano globulinę antytymocytarną (ATG).

Rejestr EBMT podaje, że w Europie przeszczepienia allogeniczne oraz autologiczne wykonano u 1122 pacjentów z ADs (1074 AHSCT i 77 AlloHSCT). Opracowania dotyczące 900 pacjentów (26) z opornymi na inne terapie ADs (w tym 60% stanowili chorzy ze schorzeniami reumatologicznymi) leczonymi AHSCT w latach 1996-2007 wskazują na: 85% przeżycie całkowite po 5 latach, 43% przeżycie wolne od progresji (PFS). Śmiertelność związana z procedurą (TRM) oceniana w okresie do 100 dni po AHSCT wynosiła 5% (szczegółowo: 6% w twardzinie układowej, 1% w reumatoidalnym zapaleniu stawów i 11% w toczniu). Leczenie z użyciem AHSCT poprzez stosowanie maksymalnej immunosupresji pozwoliło na lepszą kontrolę choroby z uzyskaniem stabilnej fazy bez konieczności stosowania leków; pozwoliło to na uzyskanie ponad 5-letnich remisji u chorych z ciężkimi postaciami chorób autoimmunologicznych. Wprowadze-

nie nowych leków do terapii reumatoidalnego zapalenia stawów ograniczyło obecnie częstość zabiegów AHSCT u tych chorych i po 2001 r. tylko pojedyncze przypadki są leczone z użyciem AHSCT.

AHSCT jest opcją terapeutyczną dla wybranych chorych z ciężką postacią chorób autoimmunologicznych wysokiego ryzyka, u których nie ma możliwości zastosowania dobrej terapii konwencjonalnej, ale nie w końcowym stopniu zaawansowania choroby i najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

PODSUMOWANIE

Przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych są procedurami bezpiecznymi, a śmiertelność związana z wykonaniem zabiegu nie przekracza 5%. W większości chorób AHSCT wydłużają czas przeżycia bez progresji choroby. Stosowane są głównie w nowotworach układu krwiotwórczego, głównie w chłoniakach złośliwych i białaczkach. AHSCT mogą być stosowane jako konsolidacja remisji lub jako tzw. procedury ratunkowe. Wadą AHSCT jest stosunkowo wysoki odsetek progresji choroby pomimo przeprowadzonej wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

PIŚMIENNICTWO

1. The EBMT Handbook, 5-th Edition. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. European School of Haematology and European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2008 Revised Edition.
2. Ljungman P, Urbano Ispizua A, Cavazzana-Calvo et al.: Allogenic and autologous transplantations for haematological diseases, solid tumors and immune disorders; Definition and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37: 439-449.
3. Todisco E, Sarina B, Bramanti S et al.: Feasibility of tandem auto/reduced-intensity T-repleted haplo-identical bone marrow allograft for relapsed/refractory Hodgkins lymphoma. *Bone Marrow Transpl* 2011; 46, suppl. 1, 299-300.
4. Ustawa z dnia 1 lipca 2005r o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów. *Dz. U.* z 2005r Nr 169, poz. 1411, z 2009r Nr 141, poz. 1149.
5. Harris RE, Termuhlen AM, Smith LM et al.: Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with refractory or relapsed lymphoma: Results of Childrens Oncology Group Study A5962. *Biol Marrow Transplant* 2011; 17, 249-258.
6. Hołowiecki J, Wojciechowska M, Giebel S et al.: Ifosfamide, etoposide, epirubicin and G-CSF – an effective mobilisation regimen for PBSCT in heavily pretreated patients. *Transplantation Proceedings* 2000; 32: 1412-5.
7. Mahindra A, Bolwell BJ, Rybicki L et al.: Etoposide plus G-CSF priming compared with G-CSF alone in patients with lymphoma improves mobilization without an increased risk of secondary myelodysplasia and leukemia. *Bone Marrow Transplantation* (4 April 2011) | doi:10.1038/bmt.2011.73
8. Hubel K, Fresen MM, Salwender H et al.: Plerixafor with and without chemotherapy in poor mobilizers: results from the German compassionate use program. *Bone Marrow Transpl* 2010; doi:10.1038/bmt.2010.249.
9. Visani G, Capria S, Stefani PM et al.: A novel high-dose therapy regimen with Bendamustine, Etoposide, Cytarabine and Melphalan (BeEAM) followed by autologous stem cell rescue is safe and highly effective for resistant/relapsed lymphoma patients: a phase I-II study of 44 patients. *Bone Marrow Transpl* 2011; 46 suppl1, 245-246.
10. Loren AW, Chow E, Jacobson DA et al.: Pregnancy after hematopoietic cell transplantation: A report from the late effects working committee of the center for international Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biol Marrow Transplant* 2011; 17, 157-166.
11. Blade J, Rosinol L, Cibeira MT et al.: Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood* 2010; 1125: 3655-63.
12. Kumar A, Galeb S, Djulbegovic B: Treatment of patients with multiple myeloma: An overview of systematic reviews. *Acta Haematol* 2011; 125, 8-22.
13. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H: The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* 2009; 114: 3139-46.
14. Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman et al.: Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinic trial. *Blood* 2008; 111: 1805-10.
15. Palumbo A, Bringhen S, Bruno B et al.: Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood* 2010; 115: 1873-9.
16. Krawczyk-Kuliś M, Kyrzcz-Krzemień S, Czerw T: Autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma patients with renal insufficiency - a single-centre experience. *Bone Marrow Transpl* 2010; 45: Suppl 2: S149-50 (P571).
17. Ghielmini M, Zucca E: How I treat mantle cell lymphoma. *Blood* 2009; 114, 1469-1476.
18. Tarella C, Zanni M, Magni M: Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: A multicenter Gruppo Italiano Therapie Innovative nei Linfomi Survey. *J Clin Oncol* 2008; 26, 3166-3175.

19. Jantunen E, Canals C, Rambaldi A: Autologous stem cell transplantation in elderly patients (> 60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Haematol* 2008; doi:10.3324.
20. Castagna L, Magagnoli M, Balzarotti M et al.: Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in refractory/relapsed Hodgkins lymphoma: a monocenter prospective study. *Am J Hematol* 2007; 82, 122-127.
21. Czyż J, Hellmann A, Dziaduszek R: High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation is an effective treatment of primary refractory Hodgkins disease. Retrospective study of the PLRG. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 29-34.
22. Linker CA, Owzar K, Powell B et al.: Auto-SCT for AML in second remission: CALGB Study 9620. *Bone Marrow Transpl* 2009; 44: 353-359.
23. Giebel S, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M et al.: Status of minimal residual disease determines outcome of autologous hematopoietic SCT in adult ALL. Study Group for Adult ALL of the European Leukemia Net. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1095-101.
24. Farge D, Passweg J, van Laar JM et al.: Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 974-981.
25. Burt RK, Craig RM, Milanetti F et al.: Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood* 2010; 116, 6123-6132.
26. Farge D, Labopin M, Tyndall A et al.: Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for autoimmune diseases: an observational study on 12 years of experience from the EBMT Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica* 2009; doi:103324.

otrzymano/received: 04.05.2011
zaakceptowano/accepted: 09.06.2011

Adres/address:
*Małgorzata Krawczyk-Kuliś
ul. Dąbrowskiego 32, 40-032 Katowice
tel.: (32) 256-28-58, 259-13-45, fax: (32) 255-49-85
e-mail: klinhem@sum.edu.pl